

THESIS

München

1963

LANE MEDICAL LIBRARY
STANFORD UNIVERSITY
300 PASTEUR DRIVE
PALO ALTO, CALIF.

Untersuchungen über das
Lupus erythematoses-(L. E.)-Phänomen
bei der chronischen Polyarthritits

von

KONRAD PRUMBS

München 1963

Aus der Medizinischen Poliklinik der Universität München
(Direktor: Professor Dr. W. Seitz)

Untersuchungen über das Lupus erythematoses-(L.E.)-Phänomen
bei der chronischen Polyarthrit

Inaugural-Dissertation

Zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Konrad Prumbs

aus

München

1963

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Referent: Professor Dr. W. Seitz

Dekan: Prof. Dr. R. Bachmann

Tag der mündlichen Prüfung:

20. Dez. 1963

Inhaltsverzeichnis

Einleitung	4
Begriff des L.E.-Phänomens	4
Methoden zum Nachweis des L.E.-Phänomens ..	7
1. Serologische Nachweise	8
2. L.E.-Zellennachweise	9
Eigene Untersuchungen	11
Angewandte Untersuchungsmethode	11
Untersuchungsergebnisse	19
Diskussion	20
Zusammenfassung	25
Literaturverzeichnis	27



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Einleitung

Anlaß zu dieser Arbeit sind die immer wiederkehrenden Angaben in der Literatur, daß beim Rheumatismus das L.E.-Phänomen positiv gefunden wurde. Im gleichen Maße wurden aber auch Stimmen laut, die diese Befunde anzweifeln. Allerdings läßt die Streuung von 3 bis 27% positiver Befunde auf Unsicherheit schließen, während es beim Lupus erythematoses in 80% positiv gefunden wird.

Da sich der Begriff der L.E.-Zelle in der Nomenklatur erhalten hat, werden wir trotz den von dermatologischer Seite geäußerten Bedenken, den Erythematoses als Lupus erythematoses zu bezeichnen, an diesem Begriff festhalten.

Begriff des L.E.-Phänomens:

Unter dem Begriff des L.E.-Phänomens versteht man den L.E.-Faktor und die L.E.-Zelle. Das L.E.-Phänomen leitet sich von Beobachtungen beim Lupus erythematoses her. K a p o s i ¹ sah schon im Jahre 1872 beim Lupus erythematoses neben den Hauterscheinungen koordiniert viscerale Erscheinungen. 1904 weist O s l e r ² in einer Studie auf das gleichzeitige Befallensein von Haut und inneren Organen beim Lupus erythematoses nachdrücklich hin. Als Begleiterscheinungen erwähnt er neben der Purpura auch die Peliosis rheumatica, Erythema exsudativum, alles Krankheitsbilder, die heute als Rheumatoide bezeichnet werden.

Seit 1958 kann man den Faktor, der das L.E.-Phänomen hervorruft, mit genauer serologischer Methodik aus der Gamma-Globulin-Fraktion isolieren. Dieser Faktor ist eine Antikörperbildung, die sich mit serologischen Methoden, wie z.B. nach J o n e s - T h o m p s o n und nach B o z i c e w i c h , nachweisen läßt. In dem einen Fall (J o n e s - T h o m p s o n) kommt es nach Zugabe von p-Toluolsulfonsäure zur Präzipitation, in dem anderen Fall (B o z i c e w i c h) nach Zugabe von Desoxyribonucleinsäure (DNS). Der L.E.-Faktor wirkt in spezifischer Weise auf die Nucleoproteide der Zellkerne der neutrophilen Leukozyten ein. Unter den Nucleo-

proteiden des Kernes ist es speziell die Desoxyribonucleinsäure (DNS), die dem Angriff des L.E.-Faktors ausgesetzt ist. Beim Zusammentreffen von L.E.-Faktor und Zellkern wird letzterer fast vollständig aufgelöst und homogenisiert. Diese Homogenate werden aus der absterbenden Zelle freigesetzt und von noch gesunden Leukozyten phagozytiert. Daraus resultiert das L.E.-Zellphänomen, dem also eine Antigen-Antikörperreaktion als immunologischer Prozeß vorangegangen ist. Experimentell ist dieses L.E.-Phänomen auch dargestellt und realisiert worden. Gibt man nämlich den L.E.-Faktor zu einer Leukozytensuspension, so erhält man in vitro eine echte L.E.-Zellbildung.

Der Serumfaktor, der das L.E.-Phänomen bedingt, und der einen Autoantikörper darstellt, ist in serologischer und klinischer Diagnostik für den akuten Lupus erythematodes disseminatus weitestgehend spezifisch. In 80% der Fälle war er serologisch in allen Körperflüssigkeiten und Exsudaten hier zu finden.

Bei der chronischen Polyarthrits jedoch fand M a r m o n t ³ bei 8% seiner Patienten echte L.E.-Zellen, bei 26,7% Pseudo-L.E.-Phänomene, ein komplexes Erscheinungsbild, das in einem eigenen Abschnitt später behandelt werden muß. Seine Befunde erklärt er damit, daß die mitunter vorkommenden L.E.-Zellen bei Polyarthritikern durch das Vorhandensein des antinucleären Faktors in unterschiedlichen Konzentrationen bei den Erkrankungsfällen bedingt sei. Aber diese Erkenntnis M a r m o n t ' s ist bis jetzt noch hypothetisch.

Bisher ist nicht bekannt, wie dieser L.E.-Faktor entsteht. Wohl aber sind wir durch die Arbeiten von H a s e r i c k ⁴ aus dem Jahre 1950 unterrichtet worden, daß er wie alle übrigen Antikörper in der Gamma-Globulin-Fraktion vorkommt. Aus diesem Grunde könnte man auch annehmen, der L.E.-Faktor sei ein Antikörper wie jeder andere, der auf den spezifischen Reiz eines Allergens hin gebildet wird und die Antwort - aber nicht die Ursache - der Erkrankung darstellt. Der L.E.-Faktor unterscheidet sich jedoch grundlegend von allen anderen Antikörpern der Gamma-Globulin-Fraktion dadurch, daß sich sein Angriff gegen die Zellkerne des eigenen Organismus richtet, dieselben in ihrer Struktur verändert

und damit die Zellen zum Absterben bringt.

Es war naheliegend, daß man diese antinucleären Eigenschaften des L.E.-Faktors für die L.E.-Zellenteste ausgenutzt hat. Ob die klinischen Symptome des Lupus erythematoses durch diese antinucleäre Reaktion ausgelöst werden, ist ungewiß ⁵.

Der L.E.-Faktor wirkt zerstörend auf die Leukozyten ein. Das ist sicher bekannt. Höchstwahrscheinlich schädigt er auch die Erythrozyten, Thrombozyten, Gewebe- und Kapillarzellen. Damit wären die visceralen Erscheinungen des Lupus erythematoses zu deuten. Im Experiment ist es möglich, mit Apresolin das typische Bild des Lupus erythematoses zu erzeugen ⁵. Man könnte daran denken, Apresolin wäre in diesem Experiment das Allergen, bzw. der adäquate Reiz, der den L.E.-Faktor auslöst.

Sichtbar wird die Auseinandersetzung zwischen antinucleärem Faktor und Leukozyten in der Bildung der L.E.-Zelle und zwischen antinucleärem Faktor und Gewebezellen in der fibrinoiden Degeneration ⁶.

Die L.E.-Zelle wurde 1946 von H a r g r a v e ⁷ entdeckt. Damit hatte man die Grundlage, sich diagnostisch die Zusammenhänge des Lupus erythematoses der Haut und des Viscerum zu erklären.

Über die Phasen der Entstehung der L.E.-Zelle gehen die Meinungen der Autoren im einzelnen auseinander. J ü t t e ⁸ unterscheidet drei Phasen in der L.E.-Zellbildung:

In der 1. Phase bewirkt der Auto-Antikörper in der Gamma-Globulin-Fraktion des Plasmas zunächst eine Verfilzung und Depolarisation des Leukozytenkernes. Die Kernmasse, die eine amorphe Beschaffenheit angenommen hat, wird in der 2. Phase aus der Zelle ausgestoßen, und um die ausgestoßene Kernmasse lagern sich gesunde Leukozyten in charakteristischer Rosettenform. In der 3. Phase wird sie von einem der sie umlagernden Leukozyten phagozytiert. Die aufgenommene homogene, eosinophile, unscharf begrenzte Kernmasse drängt den Kern des phagozytierenden Leukozyten an den Rand der Zelle. Damit haben wir die typische L.E.-Zelle, wie sie J ü t t e ⁸ be-

schreibt. M i e h l k e ⁹ charakterisiert die L.E.-Zelle in gleichem Sinne.

H e g g l i n ⁵ dagegen beschreibt nur 2 Phasen, wobei er die 1. und 2. Phase der J ü t t e ' schen Erklärung zusammenfaßt. Im Unterschied von J ü t t e ⁸ und M i e h l k e ⁹, die von einem eosinophilen Einschlußkörper sprechen, liest man bei H e g g l i n von einem basophilen ⁵.

Möglicherweise sind die Ausstriche unterschiedlich gefärbt worden, oder ist insbesondere die Färbedauer nicht gleich gewesen, wodurch die voneinander abweichenden Ergebnisse hervorgebracht wurden. Auf die Färbemethoden soll später eingegangen werden.

Bei eigener Untersuchung eines akuten Lupus erythematodes visceralis waren die Einschlußkörper der L.E.-Zellen schwach basophil gefärbt.

Die L.E.-Zellen boten ein sehr wechselndes Bild. Zwischen basophilen Verdichtungen waren Aufhellungen zu sehen, die nicht als Vakuolen, sondern mehr als feinwolkige Bildungen des Einschlußkörpers imponierten. Der Kern des Phagozyten hatte dabei eine dichtere Struktur erlangt als ein normaler Leukozyt. Er war tiefblau gefärbt, ließ aber trotzdem noch Unterschiede in seiner Struktur erkennen. Er nahm einen verhältnismäßig kleinen Raum ein. Teilweise sah er sogar so aus, als wäre der Leukozytenkern aus der Zelle herausgedrängt und säße ihr hütchenförmig auf. In einem anderen Bild hatte der Phagozytenkern den Einschluß ringförmig umlagert. Diese Form kam in eigenen Untersuchungen am häufigsten vor. Außer der typischen Rosettenform zeigten die Ausstriche auch freie L.E.-Körper, ferner solche, die noch zipflig mit der geschädigten Mutterzelle zusammenhingen. Die verschiedenen Typen der gesehenen L.E.-Zellformen lassen Rückschlüsse auf die verschiedenen Phasen ihrer Entstehung zu und zwar von der beginnenden Ausstoßung des durch den L.E.-Faktor geschädigten und homogenisierten Zellkernes über das Stadium des freien L.E.-Körpers bis zur Phagozytose desselben und schließlich bis zu den Veränderungen, die er im Phagozyten schafft.

Methoden zum Nachweis des L.E.-Phänomens:

Den Nachweis des L.E.-Faktors kann man auf serologischem und auf

zytologischem Wege betreiben. Der serologische Beweis wird durch Flockungsreaktionen durchgeführt, wie sie einerseits J o n e s und T h o m p s o n mit p-Toluolsulfonsäure, andererseits B o z i c e w i c h in seinem Bentonite-Test angaben.

Der zytologische Beweis wird anhand der L.E.-Zelle geführt, und man schließt von ihr auf das Vorhandensein und Wirken des L.E.-Faktors.

1. Serologische Nachweise:

Der Jones-Thompson-Test ¹⁰ dient zur einfachen serologischen Orientierung. Man bringt 0,1 ml des zu prüfenden Serums in ein Röhrchen und läßt darauf langsam 2 ml einer 12%igen p-Toluolsulfonsäure an der Röhrchenwand hinablaufen. Nun wird das Röhrchen geschüttelt, 20 Minuten stehen gelassen und anschließend wieder geschüttelt.

Das Resultat bewertet man folgendermaßen:

- a) Tritt nach dem Hinzufügen der Reagentien keine Verklumpung oder Präzipitation ein, oder verschwindet eine solche nach dem Schütteln, dann ist der Test negativ.
 - b) Bleibt die Präzipitation nach dem Schütteln 20 Minuten bestehen, und verschwindet sie dann nach abermaligem Schütteln, wird die Reaktion als einfach positiv bezeichnet.
 - c) Die Präzipitation bleibt auch nach 2-maligem Schütteln bei der 2-fach positiven Reaktion bestehen.
 - d) Handelt es sich um eine sehr starke Verklumpung, so heißt das Ergebnis 3-fach positiv.
 - e) Bei der 4-fach positiven Reaktion besteht ein homogenes Gel, das an der Röhrchenwand festhaftet und sich nicht wieder lösen läßt.
- Dieser Test ist einfach und schnell durchführbar. Deshalb wird er auch am häufigsten angewandt.

Der Desoxyribonucleinsäure-(DNS)-Bentonite-Flockungstest ist eine weitere Methode, den L.E.-Faktor serologisch nachzuweisen. Das Prinzip des Testes beruht auf der starken Affinität des L.E.-Faktors zu den Nucleoproteinen. Beim Zusammentreffen des L.E.-Faktors mit der DNS, dem Hauptbestandteil der Nucleoproteine, kommt es zur Präzipitation derselben. In seiner Technik ist er dem Bentonite-Flockungstest bei primär-chronischer Polyarthrits zum Nachweis des Rheuma-

faktors weitgehend ähnlich. Der Untersuchungsvorgang, in kurzen Zügen dargestellt, läuft folgendermaßen ab:

Das Patientenserum wird, um es zu inaktivieren, über 30 Minuten auf 56 Grad C erhitzt. Ein größerer Objektträger mit 12 uhrglasartigen Vertiefungen wird im 1. Ring mit 0,1 ml Serum beschickt. In die folgenden 11 Ringe bringt man eine fortlaufende zweifache Verdünnung des Serums mit NaCl-Lösung, so daß eine konstante Verdünnungsreihe entsteht. Nun gibt man zu jedem Ring mit einer Haarpipette je einen Tropfen einer vorher gut geschüttelten Bentonite-Suspension. Anschließend wird diese Verdünnungsreihe in einer Spezialrotationsmaschine vom Typ Börner bei 110 bis 120 U/Min. 10 Minuten lang rotiert. Die mikroskopische Betrachtung bei 50 bis 60-facher Vergrößerung muß sofort nach der Rotation geschehen, da die kleinen Serummengen rasch eintrocknen, wodurch die Ablesung fehlerhaft wird.

Die Ergebnisse sind 4-fach positiv, wenn die sensibilisierten Bentonite-Teilchen in allen Verdünnungen verklumpt sind, 3-fach positiv, wenn $3/4$ verklumpen, 2-fach positiv bei Verklumpung der Bentonite-Teilchen in der Hälfte der Ansätze und einfach positiv, wenn nur ein Viertel der Ansätze verklumpt ist. Von der einfach positiven Ausflockung aufwärts ist der Test für den L.E.-Faktor beweisend.

2. L.E.-Zellennachweise:

Der übliche Blutaussstrich aus der Fingerbeere wird an einigen Kliniken für den zytologischen Nachweis des L.E.-Faktors angefertigt. Aber diese Methode ist als unzulänglich anzusehen, weil in jedem normalen Blutaussstrich Zellen auftreten können, die den L.E.-Zellen zum Verwechseln ähnlich sind. Es handelt sich hierbei immer nur um Pseudo-L.E.-Zellen, denn bei eigener Auswertung von 40 Blutaussstrichen, die insgesamt von gesunden Menschen angefertigt wurden, konnte das Pseudo-L.E.-Phänomen in mehreren Fällen beobachtet werden

Die von M i e h l k e ⁹ angegebene Methode stellt eine bessere Möglichkeit, L.E.-Zellen nachzuweisen, dar. Danach werden 20 ccm Venenblut in ein steriles, silikonisiertes Röhrchen, das einen Tropfen Liquemin enthält, gebracht und mit einem Stopfen verschlossen sofort für 20 bis 30 Minuten in den Brutschrank bei 37 Grad C ge-

stellt. Wenn sich nach dieser Zeit der Blutkuchen deutlich vom Plasma getrennt hat, wird das Plasma, in dem sich die Hauptmasse der Leukozyten befindet, mit einer Pipette abgesogen und in ein kleines, ebenfalls steriles und silikonisiertes Röhrchen umgefüllt. In den Brutschrank stellt man einen Rotor und läßt das Plasma langsam eine Stunde rotieren. Das Röhrchen wird anschließend 5 Minuten bei 1000 U/Min. zentrifugiert. Dabei bildet sich ein Bodensatz. Die überstehende Flüssigkeit wird abgegossen. Dem Bodensatz entnimmt man das Material, um einen Objektträgerausstrich anzufertigen, der anschließend nach P a p p e n h e i m gefärbt wird. Dabei soll die Nachfärbung mit G i e m s a nicht länger als 10 Minuten dauern.

Eine von G r i m m e r ¹¹ beschriebene Methodik gilt als sicherste Nachweismöglichkeit der L.E.-Zellen. Da diese Untersuchungstechnik in der vorgelegten Arbeit zugrunde gelegt wurde, findet sich ihre eingehende Beschreibung im experimentellen Teil der Arbeit.

Eigene Untersuchungen

Im Schrifttum wird von verschiedenen Seiten angegeben, daß das L.E.-Phänomen auch bei Rheumatikern beobachtet wird¹². Da von vielen anderen Autoren¹² das wieder in Frage gestellt worden ist, wurde mir die Aufgabe zuteil, Patienten mit Erkrankungen aus dem rheumatischen Formenkreis bzw. zunächst als rheumatisch angesehenen Zuständen auf L.E.-Zellen zu untersuchen.

Das Krankengut setzte sich aus 53 chronischen Polyarthritikern, 3 Patienten mit einer Arthrosis deformans, 2 Infektarthritiden, 2 Kranken mit einer allgemeinen Osteoporose, 2 Fällen mit Wirbelsäulen-Syndrom, 1 Patient mit Sjögren-Syndrom und Morbus Recklinghausen, 1 Fall von Lupus erythematoses disseminatus, 1 Sinusitis chronica, 1 Raynaud-Syndrom, 1 Spondylosis deformans, 1 Morbus Felty, 1 Fall mit Durchblutungsstörungen, 1 Patient mit Ochronose, also insgesamt 70 Kranke.

Anschließend wurden die Blutaussstriche 40 gesunder Personen untersucht.

Angewandte Untersuchungsmethode: Die Methode, die für diese Arbeit benutzt wurde, stammt von G r i m m e r¹¹, der sie 1957 veröffentlichte. Sämtliche Handhabungen sind bei diesem Test unter weitgehendster Sterilität durchzuführen.

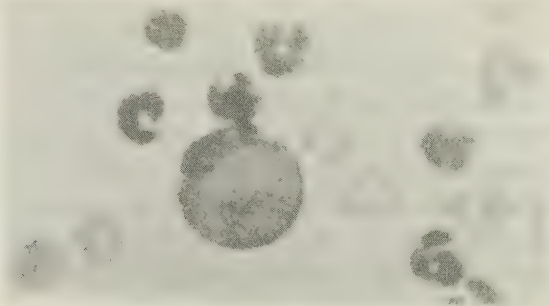
Dem Patienten werden etwa 10 ccm Venenblut entnommen, welches sofort in einem Röhrchen, das mit einem Stopfen verschlossen wird, 90 Minuten lang in den Brutschrank bei 37 Grad C gestellt wird. Nach dieser Zeit haben sich die geformten Bestandteile des Blutes vom Plasma getrennt. Den gesamten Inhalt des Röhrchens gibt man nun in eine Petrischale. Mit dem Röhrchen hält man den Blutkuchen fest und schneidet ihn mit dem Skalpell der Länge nach auf. Die dünne Schicht der Leukozyten, die sich an der Grenze zwischen Blutkuchen und Plasma gebildet hat und in der Regel eine zähe Konsistenz besitzt, versucht man, mit dem Skalpell zu malträtieren. Bis zur schwachen Rotfärbung des Plasmas wird anschließend durch leichte umrührende Bewegungen mit dem Skalpell ein ganz geringer Anteil des Blutkuchens in der Petrischale homogenisiert. Nun wird der Inhalt der Schale durch 4 bis 6 Lagen Verbandsmull, die über einen Trichter gelegt sind, in ein Röhr-

chen filtriert. Zum Schluß der Filtration greift man die Zipfel der Mullagen zusammen und drückt den Filter zart aus, indem das Skalpelli unter schwachem Druck über dem Filter abrollt. Der Filter mit dem Rückstand wird verworfen. Das Röhrchen mit dem Filtrat kommt wieder für 90 Minuten in den Wärmeschrank bei 37 Grad C. Nach dieser Zeit wird das Filtrat bei 3500 U/Min. 7 Minuten lang zentrifugiert. In weiterer Folge werden 6 Ausstriche angefertigt und zwar stündlich je ein Ausstrich. In den Zwischenzeiten wird das Blutröhrchen immer wieder sofort in den Wärmeschrank gestellt. Die Anfertigung der Ausstriche erfordert größere Geschicklichkeit, wobei man viele Kleinigkeiten berücksichtigen muß. Dabei geht man mit einer Kapillarpipette, deren obere Öffnung mit dem Zeigefinger der haltenden Hand verschlossen ist, an der Röhrchenwand bis zur Leukozytenschicht hinab. Erst jetzt lüftet man an der oberen Pipettenöffnung vorsichtig den Zeigefinger und läßt unter Kontrolle des Auges einen größeren Tropfen aufsteigen. Unter abermaligem Verschuß der oberen Öffnung wird die Pipette aus dem Röhrchen gezogen. Den Tropfen bringt man auf einen sauberen, mit Alkohol entfetteten Objektträger und streicht mit einem geschliffenen Objektträger das Blut in gleichmäßiger Schicht aus. Das Blutröhrchen wird anschließend wieder für eine Stunde in den Wärmeschrank gestellt. Es darf bei allen Handlungen nicht geschüttelt werden, da sonst die Schichtung des Zentrifugates beeinträchtigt wird und erneut zentrifugiert werden müßte. Ebenfalls ist zu berücksichtigen, daß das Blut niemals erkalten darf. Aus der Vene entnommen, kommt es sofort in den Brutschrank. Auch während der Zwischenarbeiten der Anfertigung der Ausstriche soll es nicht länger als 15 Minuten der Zimmertemperatur ausgesetzt sein.

Die angefertigten Ausstriche werden mit laufenden Nummern versehen, was für die spätere Auswertung von besonderer Wichtigkeit ist, da sich beim Vorhandensein des L.E.-Faktors die Phagozytoseerscheinungen in den letzten Ausstrichen häufen. Die Präparate sollen etwas dicker sein als die normalen Blutausstriche. Zu diesem Zweck wird das geschliffene Glas etwas steiler, etwa in einem Winkel von 60 bis 70 Grad, aufgesetzt und der Tropfen mit nur mäßigem Druck ausgezogen.

Am darauffolgenden Tage werden die Ausstriche nach P a p p e n - h e i m , eine kombinierte M a y - G r ü n w a l d - G i e m s a - Färbung gefärbt, die folgendermaßen vorgenommen wird:

Die trockenen Ausstriche werden auf der Färbekbank durch Aufgießen einiger Tropfen M a y - G r ü n w a l d - Lösung, so daß der ganze Objektträger bedeckt ist, drei Minuten gefärbt und fixiert. Anschließend wird mit Aqua dest. abgespült, bis kein Farbstoff mehr entweicht. Nun wird mit einer frisch zubereiteten G i e m s a - Lösung nachgefärbt. P a p p e n h e i m schreibt für die Nachfärbung 20 bis 30 Minuten vor. Diese Färbedauer ist für die L.E.-Zellenausstriche zu lang. Wichtig ist für diese Färbung die Konzentration der G i e m s a - Lösung, die normalerweise 10 bis 15 ml G i e m s a auf 100 ml Aqua dest. beträgt. Die geeignete Lösung für die L.E.-Zellfärbung beträgt 10 Tropfen G i e m s a - Standardlösung auf 100 ml Aqua dest.. Damit erreicht man eine etwas schwächere Nachfärbung, die sich, wenn notwendig, durch eine längere Färbezeit ausgleichen läßt. Gewöhnlich aber braucht man die Zehnminutengrenze nicht zu überschreiten. Hier habe ich nie streng auf die Uhr gesehen, sondern habe mich vielmehr nach dem Farbton der Präparate gerichtet. Die unterschiedliche Schichtdicke, die sich wohl kaum vermeiden läßt, macht es unmöglich, durch eine genormte Zeit gleichmäßige Färbeergebnisse zu erzielen. Es ist für die mikroskopische Untersuchung der L.E.-Zellen unvorteilhaft, bis zum üblichen dunkelblauviolettten Ton der normalen Blutausstriche zu färben, da bei dieser Methode, die zarte wolkige Struktur der Einschußkörper und die intranucleäre Verklumpung der L.E.-Zellkerne leicht überdeckt wird. Man färbt am günstigsten so lange, bis die Ausstriche gerade noch einen rosafarbenen Schimmer aufweisen. Als Beispiel wird in Abbildung 1 ein Präparat photographisch dargestellt.



L.-E.-Zelle

(entnommen aus der Rheumafibel von M i e h l k e)

In Tabelle I, aus der die wichtigsten Daten der Untersuchung zu entnehmen sind, soll das Krankengut, das zur Verfügung stand, zusammengestellt werden. Tabelle II zeigt die bei den gesunden Kontrollpersonen erhobenen Befunde.

Tabelle I (Kranke)

Ifd. Nr.	Name	L.F.-Zellen	Pseudo-L.E.-Zellen	Erythro- phago- zytosen	A- vakuoli- sierte Mono- zyten	B- Tart- Zellen	Latex- Test	BSG	CRP	Elektro- phorese in Gamma%	Diagnose
1	A.M.	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	+	11/30	Ø	6,60	Chron. Polyarthrit
2	N.G.	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	17/42	Ø	6,50	"
3	L.A.	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	+	7/10	+	5,94	"
4	S.E.	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	5/11	Ø	7,32	"
5	O.F.	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	25/55	+++	7,18	"
6	M.H.	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	13/34	+++	7,22	"
7	B.M.	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	5/14	Ø	7,60	"
8	N.P.	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	++	32/60	+	8,55	"
9	R.M.	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	+	5/15	+	6,27	"
10	K.L.	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	5/13	Ø	7,60	"
11	S.G.	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	+	3/9	+	7,43	"
12	G.C.	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	+	13/31	++	5,94	"
13	S.H.	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	+	5/14	Ø	7,70	"
14	B.S.	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	10/26	+++	7,21	"
15	S.G.	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	20/52	++	6,35	"
16	P.M.	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	+	5/14	Ø	6,44	"
17	L.M.	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	24/54	+++	6,40	"
18	B.M.	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	+	30/70	++	6,60	"
19	M.M.	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	+	16/30	+	7,10	"
20	M.A.	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	+	8/21	Ø	7,20	"
21	S.J.	++	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	5/14	Ø	6,27	"
22	N.M.	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	19/46	++	7,01	"
23	R.V.	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	+	28/62	+++	6,30	"
24	M.F.	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	+	14/42	++	7,41	"
25	L.A.	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	5/13	Ø	8,12	"
26	M.J.	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	4/11	Ø	8,36	"

T a b e l l e I (Fortsetzung)

Lfd. N a m e	L.E.-	Pseudo-L.E.-Zellen	Latex-	BSG	CRP	Elektro- phorese in Gamma%	Diagnose
Nr.	Vorname	Zel- len	Erythro- phago- zytosen	vakuo- lierte Mono- zyten	A- B- Z e l l e n	Tart- Test	Chron. Polyarthrit
27	E.E.	Ø	Ø	Ø	Ø	6/18	7,98
28	L.E.	Ø	Ø	Ø	++	43/76	6,96
29	K.M.	Ø	Ø	Ø	+	26/61	8,55
30	D.W.	Ø	Ø	Ø	Ø	13/30	7,10
31	K.J.	Ø	Ø	Ø	Ø	5/15	7,35
32	S.B.	Ø	Ø	Ø	+	11/23	5,60
33	B.K.	Ø	Ø	Ø	++	22/49	6,27
34	R.S.	Ø	Ø	Ø	Ø	40/80	6,03
35	S.D.	Ø	Ø	Ø	Ø	30/68	7,59
36	S.J.	Ø	Ø	Ø	+++	3/9	8,17
37	K.L.	Ø	Ø	Ø	Ø	9/23	8,19
38	K.F.	Ø	Ø	Ø	+++	18/48	7,30
39	S.R.	Ø	Ø	Ø	Ø	22/53	7,32
40	W.M.	Ø	Ø	Ø	Ø	11/26	6,35
41	U.R.	Ø	Ø	Ø	Ø	18/55	7,33
42	B.F.	Ø	Ø	Ø	Ø	4/10	6,44
43	F.M.	Ø	Ø	Ø	Ø	8/24	6,52
44	S.G.	Ø	Ø	Ø	+	24/60	9,01
45	S.O.	Ø	Ø	Ø	Ø	2/5	8,17
46	B.A.	Ø	Ø	Ø	Ø	10/20	8,93
47	P.J.	Ø	Ø	Ø	Ø	16/40	7,49
48	F.M.	Ø	Ø	Ø	++	5/14	7,31
49	E.E.	Ø	Ø	Ø	Ø	5/17	7,98
50	W.A.	Ø	Ø	Ø	+++	10/19	7,22
51	F.H.	Ø	Ø	Ø	+++	11/20	7,32

T a b e l l e II (Gesunde)

Lfd.	N a m e	Pseudo-L.E.-Zellen				
Nr.	Vorname	Erythro- Phagozytosen	vakuolisierte Monozyten	A- Z e l l e n	B- Z e l l e n	Tart-
1	F.M.	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø
2	H.W.	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø
3	S.S.	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø
4	Z.O.	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø
5	S.P.	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø
6	M.K.	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø
7	F.A.	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø
8	M.G.	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø
9	A.P.	+	Ø	Ø	Ø	Ø
10	O.R.	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø
11	G.W.	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø
12	P.A.	Ø	+	Ø	Ø	Ø
13	P.P.	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø
14	K.W.	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø
15	A.W.	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø
16	L.A.	+	Ø	Ø	Ø	Ø
17	J.Z.	+	Ø	Ø	Ø	Ø
18	E.G.	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø
19	B.K.	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø
20	M.Z.	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø
21	F.R.	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø
22	J.T.	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø
23	D.K.	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø
24	E.H.	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø
25	L.B.	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø
26	K.D.	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø
27	M.M.	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø
28	H.W.	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø
29	G.S.	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø
30	H.K.	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø
31	D.K.	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø
32	H.G.	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø
33	S.P.	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø
34	R.R.	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø
35	K.Z.	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø
36	B.H.	+	Ø	Ø	Ø	Ø
37	D.L.	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø
38	L.B.	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø
39	M.D.	+	Ø	Ø	Ø	Ø
40	H.R.	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø

Untersuchungsergebnisse:

Nur in einem der untersuchten Fälle fanden sich L.E.-Zellen, und das war, wie aus der vorangestellten Tabelle zu ersehen ist, bei einem akuten Fall von Lupus erythematoses. Die Patientin lag in der Universitäts-HNO-Klinik, als sich plötzlich, acht Tage nach einer Stapeslösung, das Bild des Lupus erythematoses visceralis manifestierte. In fünf Fällen chronischer Polyarthritiden waren Pseudo-L.E.-Zellen nachweisbar. Auffällig ist, daß von diesen 5 Fällen mit Pseudo-L.E.-Zellen bei vier Patienten mit chronischer Polyarthritiden und Pseudo-L.E.-Zellen der Latextest positiv war, während von der Gesamtzahl der Polyarthritiden (53 Fälle) nur 45,6% latexpositiv waren. Das C-reaktive Protein ist ebenso wie die Senkung und Elektrophorese im Zusammenhang beim Auftreten von Pseudo-L.E.-Zellen unauffällig.

Bei den zur Kontrolle untersuchten gesunden Personen fanden sich vereinzelt Erythrophagozytosen und auch vakuolisierte Monozyten. Sie waren nie sehr häufig anzutreffen, mitunter nur ein bis zwei Phänomene in einem Ausstrich. Kernphagozytosen waren in keinem Fall zu beobachten.

Diskussion

Führende Wissenschaftlicher ^{14, 15, 16, 17, 18}, die sich mit dem Problem des L.E.-Phänomens eingehend beschäftigen, erbrachten in ihren Arbeiten gänzlich voneinander abweichende Ergebnisse. Einige wollen L.E.-Zellen auch bei Krankheiten gefunden haben, die weder mit dem Lupus erythematodes noch mit einer anderen Kollagenkrankheit etwas gemeinsam haben, z.B. bei Tumoren oder beim Morbus Hodgkin ¹³. Wenn das Zellphänomen auch beim Lupus erythematodes am häufigsten zu finden ist, so kann man es nach diesen Befunden doch nur als bedingt charakteristisch für diese Krankheit ansehen. Andererseits erhebt sich die Frage, ob vielleicht Pseudo-L.E.-Zellen nicht als solche erkannt wurden. M a r m o n t ³, der verschiedentlich L.E.-Zellen bei Rheumatikern gefunden hat, gibt diese Möglichkeit bei leichteren Verlaufsformen des Rheumatismus selbst zu ². Er betont aber, daß bei schwerer primär-chronischer Polyarthrititis mit visceraler Beteiligung, die ähnliche klinische Symptome aufweist wie der Lupus erythematodes, die L.E.-Zellen vorkommen können.

Das Vorhandensein von L.E.-Zellen bei Tumoren und Lymphogranulomatose beruht möglicherweise auf dem verstärkten Zellzerfall. Dadurch bedingte kariolytische Prozesse wecken im Blutserum Antikörper, die gegen körpereigene Tumorzellen gerichtet sind. Auf diese Weise kann es hier wie beim Lupus erythematodes zu Phagozytosen von zerstörtem Kernmaterial durch die Leukozyten kommen, die im Endeffekt den L.E.-Zellen gleichen. Man muß diese aber auch als Pseudo-L.E.-Zellen bezeichnen, will man die L.E.-Zelle als für den Lupus erythematodes spezifisch ansehen.

S e l i g m a n n ¹⁴, B r a u n s t e i n e r ¹⁵, W i l k i n - s o n und S a c k e r ¹⁶ untersuchten entzündlich-rheumatische Kranke und konnten niemals ein positives L.E.-Phänomen feststellen. Ebenso erging es V o r l a e n d e r, der bei 50 Rheumatikern auch keine L.E.-Zellen fand. M a r m o n t ¹⁷ fand dagegen unter 162 Patienten mit chronischer Polyarthrititis bei 8% echte L.E.-Zellen, bei 26,7% Pseudo-L.E.-Zellen, während der Rest von 65,7% negativ war ².

Beickert, Geidel und Siering¹⁸ gaben 1959 anlässlich des 65. Kongresses der Deutschen Gesellschaft für innere Medizin in Wiesbaden die Ergebnisse einer quantitativen Auswertung von 400 Zellpräparaten bekannt. Die Kranken wurden aus der Medizinischen und Tuberkuloseklinik Jena genommen. Es handelte sich dabei also um eine Vielfalt von Krankheitsfällen. Darunter befanden sich fünf Patienten mit einem akuten Lupus erythematodes visceralis, die alle L.E.-positiv waren. Von mehreren chronischen Erythematodesfällen war nur einer positiv. Von 19 Patienten mit primär-chronischer Polyarthrititis zeigten zwei das L.E.-Zellphänomen. Beickert¹⁸ weist auf die Echtheit der L.E.-Zellen bei den Rheumatikern besonders hin. Neben diesen positiven Befunden gibt er an, daß bei der Hälfte aller untersuchten Patienten Pseudo-L.E.-Zellen auftraten.

Fallet¹⁹ schrieb in einem Aufsatz über chronische Polyarthrititis und L.E.-Phänomen, der Lupus erythematodes und die chronisch fortschreitende Polyarthrititis seien klinisch, histologisch und serologisch verwandt. Nach seiner Beschreibung findet man beim Lupus erythematodes in 30% den Rheumafaktor positiv, und bei der chronischen Polyarthrititis seien in 10% L.E.-Zellen nachweisbar. Ersteres ist ohne weiteres denkbar, weil man ja auch beim Lupus erythematodes akute Gelenkbeschwerden beobachtet, während der L.E.-Zellenbefund bei Rheumatikern mit größter Vorsicht aufgenommen werden muß. Selbst namhafte Wissenschaftler, die seit vielen Jahren auf diesem Gebiet intensiv tätig sind, wie z.B. Marmont³, treten trotz ihrer vermeintlich positiven Ergebnisse nicht ganz für sie ein. Immer wieder liest man bei ihnen, es könnte sich auch um Pseudo-L.E.-Zellen gehandelt haben, oder es kann der Lupus erythematodes durch eine chronische Polyarthrititis überdeckt worden sein.

Auf das gleichzeitige Vorhandensein der beiden Krankheiten, bzw. deren Übergang von der einen zur anderen wiesen Bunim, Engelmänn u.a. hin. Sie sagten, daß bei einer längeren Steroidbehandlung der chronischen Polyarthrititis, diese in einen Lupus erythematodes übergehen kann. Es ist also durchaus möglich, daß auch hier eine Fehlerquelle zu suchen ist, die das positive L.E.-Phänomen bei Rheumatikern möglich macht. Hierbei handelt es sich nämlich nicht mehr nur um eine chronische Polyarthrititis, vielmehr

rückt in diesen Fällen der Lupus erythematodes in den Vordergrund.

In einer amerikanischen Arbeit, in der hauptsächlich der Desoxy-ribonucleinsäure-Bentonite-Flockungstest publiziert wurde, und wo der L.E.-Zellentest nur als Kontrollmethode diente, stellt B o z i c e w i c h ²⁰ ein umfangreiches Krankengut vor, unter dem sich auch sechs Patienten mit rheumatischer Arthritis befanden. Alle sechs Fälle ergaben bei ihrer Untersuchung einen positiven L.E.-Zellentest. Das würde bedeuten, daß das L.E.-Phänomen bei rheumatischer Arthritis 100%ig nachweisbar sei.

Trotz der Vielfalt jener Arbeiten, die das Vorkommen von L.E.-Zellen bei Rheumatikern angeben, bleibt dieses bis heute noch hypothetisch. Man neigt vielmehr dazu, den Ergebnissen von S e l i g m a n n ¹⁴, V o r l a e n d e r ¹¹, B r a u n s t e i n e r ¹⁵ u.a. Glauben zu schenken, denn auf Grund ihrer Arbeiten muß man dem L.E.-Phänomen weitreichende Spezifität zubilligen.

Pseudo-L.E.-Zellen, die man in den Ausstrichen verhältnismäßig oft findet - nach B e i c k e r t ^{13, 18} in 4/5 der Fälle - sind sicher die Ursache, daß der L.E.-Zellenbefund bei Rheumatikern so häufig positiv angegeben wird. Die Entstehung der Pseudo-L.E.-Zellen kann man sich heute noch nicht eindeutig erklären. Zum Teil sind auch hier Phagozytosen die Ursache ihres Auftretens. Die Leukozyten sind dazu bestimmt, toxische Stoffe in sich aufzunehmen, um sie für den Organismus unschädlich zu machen. Dabei können den L.E.-Zellen sehr ähnliche Zellen entstehen. Man unterscheidet A-Zellen, B-Zellen und Tartzellen ⁵. Letztere im englischen Schrifttum als "tart-cells" beschrieben, zeichnen sich durch ihre nur wenig homogenisierten Einschlusskörper aus. Die A-Zellen stellen einfache Kernphagozytosen dar. Man begegnet ihnen etwa in der Hälfte der Fälle. Für die B-Zellen ist charakteristisch, daß der Sekundärkern stärker homogenisiert ist. Sie sind wie die Tartzellen weitaus seltener als die A-Zellen. Weiterhin sind sehr häufig Erythrophagozytosen anzutreffen. Sie zu identifizieren, bereitet nicht so große Schwierigkeiten wie bei den Vorhergenannten. In den Präparaten sind auch vakuolisierete Monozyten zu finden, die den L.E.-Zellen in ihrer Form sehr ähnlich sind. Zur Differenzierung ist es wichtig, daß die Vakuole optisch leer erscheint, was bei den echten L.E.-Zellen nicht der

Fall ist. Ob die Monozyten durch die Brutschranktemperatur vakuolisieren, oder ob die Artefakte erst entstehen, wenn der Ausstrich angefertigt ist, ist nicht zu entscheiden. Was diese Erscheinungen klinisch zu sagen haben, wird zur Zeit noch diskutiert.

In wie weit das L.E.-Phänomen therapeutisch beeinflussbar ist, soll im Folgenden kurz aufgezeigt werden. Da in unseren Versuchen das L.E.-Phänomen bei allen Rheumatikern nicht nachweisbar war, ist es nicht möglich, an eigenen Fällen darzustellen, welche Wirkung z.B. das Resochin auf die L.E.-Zellen ausübt. Auch hier sind ungleiche Ergebnisse in der Literatur beschrieben.

S c h m i d t ¹⁰ beobachtete drei Patienten, bei denen der L.E.-Faktor mit dem Präzipitationstest von J o n e s und T h o m p s o n nachgewiesen wurde. Bei einem Kranken war die Reaktion einfach positiv. Dieser stand schon unter längerem Resochineinfluß. Die beiden weiteren Patienten hatten einen dreifach positiven J o n e s - T h o m p s o n -Test, der aber nach dem Einsetzen der Resochin-Therapie bei beiden negativ wurde. Das sind Beispiele dafür, wie schnell Resochin das L.E.-Phänomen zum Verschwinden bringen können soll. Demgegenüber berichten M a r l o w , P e a b o d y und N i c k e l ²¹ über vier Fälle mit Lupus erythematodes disseminatus, die auf Resochin nicht ansprachen. Hier war erst die anschließende Prednison- und Prednisolonbehandlung erfolgreich. Nach E d i t o r i a l ²² sind bei schwerem Lupus erythematodes überhaupt nur Steroide in hohen Dosen bis zu 400 mg/die wirksam. B a l a b a n o w , B a j d e k o f f und S a m s o n o v a ²³ fanden unter 17 Erythematodes-Fällen nur bei 8 L.E.-Zellen. Nur bei einem Kranken verschwanden hier nach Resochin (70 Tabletten) die L.E.-Zellen.

Es ist schwer zu entscheiden, ob es überhaupt ein Medikament gibt, welches in der Lage ist, das L.E.-Phänomen primär bzw. spezifisch zu beeinflussen. Vielmehr läßt die große Zahl, der in dem einen Fall erfolgreich, in dem anderen wieder erfolglos angewandten Therapeutica wie Steroide (Dexamethason, Prednisolon, Prednison, Triamcinolon, Methylprednisolon), Salizylate und Malariamittel (Chloroquin, Plaquenil) nur an eine sekundäre Wirkung auf das L.E.-Phänomen denken. Sehr wahrscheinlich beruht das Verschwinden des

L.E.-Phänomens, das man angeblich bei den verschiedensten Krankheiten gefunden hat, auf einer therapeutischen Beeinflussung der Grundkrankheit. Auch bei der Erörterung dieser Frage muß aber offen bleiben, ob es sich tatsächlich in allen diesen Krankheitsfällen um ein echtes L.E.-Phänomen oder vielleicht nur um Pseudo-L.E.-Phänomene gehandelt hat.

Zusammenfassung

Nach Definition des L.E.-Phänomens und kurzem historischen Hinweis auf die Feststellungen seines Vorkommens beim Lupus erythematoses wird die Wirkung des L.E.-Faktors auf den Leukozytenkern als Folge einer Antigen-Antikörperreaktion dargestellt. Mit 80% Sicherheit ist das L.E.-Zellphänomen beim akuten Lupus erythematoses positiv, während es bei der chronischen Polyarthrititis teils ganz abgelehnt wird, von anderen Autoren jedoch in geringerem Prozentsatz gefunden wurde. Zum Teil sind wahrscheinlich auch Pseudo-L.E.-Zellen als L.E.-Zellen angesehen worden.

Eine eigene Beobachtung eines akuten Lupus erythematoses, insbesondere die gesehenen verschiedenen L.E.-Zellformen, wird eingehend beschrieben.

Es werden die serologischen Nachweismethoden nach J o n e s - T h o m p s o n und nach B o z i c e w i c h angeführt. Desgleichen auch die zytologischen Nachweismethoden.

Schließlich wurden 70 Patienten auf das L.E.-Zellphänomen nach der G r i m m e r 'schen Methode untersucht. Es handelte sich um 53 chronische Polyarthritiker, 3 Patienten mit einer Arthrosis deformans, ein Fall mit einem akuten Lupus erythematoses visceralis, sowie um weitere 13 Patienten mit anderen Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises.

Nach eingehender Beschreibung der G r i m m e r 'schen Untersuchungsmethode wird eine tabellarische Aufstellung der wichtigsten Untersuchungsbefunde gegeben.

Es fanden sich außer beim Lupus erythematoses keine echten L.E.-Zellen, bei 5 chronischen Polyarthritikern Pseudo-L.E.-Zellen. 40 Blutaussstriche gesunder Personen wurden zur Kontrolle untersucht.

In der Diskussion wird auf die unterschiedlichen Befunde und Auffassungen von Bearbeitern des L.E.-Phänomens eingegangen. Danach wurden

in überwiegender Mehrzahl keine L.E.-Zellen beim Rheumatismus festgestellt.

Die Therapeutische Beeinflußbarkeit der L.E.-Zellen wurde abschließend diskutiert.

Literaturverzeichnis

- 1) Kaposi, M.: Arch. f. Dermat. 4, 36 (1872)
- 2) Osler, W.: Amer. J. med. Sci. 127, 1 (1904)
- 3) Marmont, A.: Symposium über Immunpathologie, Seelisberg,
Schweiz (1958)
- 4) Haserick, J.R.: Arch. of Dermat. 61, 889 (1950)
- 5) Hegglin, R.: Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med., 65. Kongr., 69-89 (1959)
- 6) Damashek, W.: Ann. int. Med. 48, 707 (1958)
- 7) Hargrave, M.M.: Proc. Staff. Meet. Mayo Clin. 24, 600 (1950)
- 8) Jütte, A.: Klin. Monatsblätter f. Augenhk. 765 (1960)
- 9) Miehle, K.: Die Rheumafibel, 81-86 (1961), Springer-Verlag, Berlin-
Göttingen-Heidelberg
- 10) Homburg, M., Schmidt, H.: Med. Mschr. 13, 779 (1959)
- 11) Grimmer, H.: Zschr. Haut- u. Geschlechtskrkh. 24, 62 (1958)
- 12) zit. bei Vorlaender, K.O.: Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med., 65. Kongr.,
69-89 (1959)
- 13) Beickert, A.: Schweiz. med. Wschr. 27, 668 (1958)
- 14) Seligmann, M.: III. Int. Allergiekongr., 480. Paris: Okt. 1958
(Flammarion)
- 15) Braunsteiner, H.: Dtsch. med. Wschr. 49, 2168 (1958)
- 16) Wilkinson u. Sacker: Dtsch. med. Wschr. 49, 2168 (1958)
- 17) Marmont, A.: Gazz. sanit. 2/3, 10 (1958)
- 18) Beickert, A., Geidel, H., Siering, H.: Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med.
65. Kongr. 377-379 (1959)
- 19) Fallet, S.H., Vasey, H., Mayer, E., Spahr, J.: Rev. rhumat.
26, 553 (1959)
- 20) Bozicewich, J., Dunim, J.J., Freund, J., Ward, S.B.: Nat. Inst.
of Allergy, N.I.H., Bethesda, Med. (Proc. Exp.
Biol. Med. 97; 180, 1958)
- 21) Marlow, A.A., Peabody, M.D., Nickel, W.H.: J. Amer. Med. Ass.
173, 1641 (1960)
- 22) Editorial: Lancet II/60, 690 (1960)
- 23) Balabanow, K., Bajdekoff, B., Samsonowa, S.: Zschr. Haut- u. Ge-
schlechtskrkh. 29, 387 (1960)

Ich danke Herrn Professor Dr. med. W. Seitz für die Überlassung des Themas, Herrn Dr. med. H. Mathies für die Anregungen zu dieser Arbeit und Frau Dr. med. M. Reichenberger (Dermatologische Universitäts-Klinik München) für die Beratung in methodischen Fragen.

Am 10. Juli 1936 wurde ich, Konrad Prumbs, in Angermünde in der Uckermark als Sohn des Arztes Dr. med. Leo Prumbs und dessen Ehefrau, Anna Prumbs, geb. Giesen, als zweites Kind geboren.

Nach achtjähriger Volksschulzeit erlernte ich in dreijähriger Lehrzeit das Tischlerhandwerk in Angermünde, wo ich 1953 meine Gesellenprüfung ablegte. Von 1953 bis 1957 arbeitete ich in Berlin in einer Modellschreinerei. Während dieser Zeit besuchte ich noch eine Abendoberschule in Berlin und schloß meine Schul-ausbildung im Jahre 1957 mit der Reifeprüfung ab.

Das Medizinstudium begann ich im Herbst 1957 an der Humboldt-Universität zu Berlin. Nach dem 2. Semester ging ich nach Österreich. Dort studierte ich ein Semester in Graz und zwei Semester in Innsbruck, wo ich nach dem 5. Semester mit der ärztlichen Vorprüfung die vorklinische Studienzeit beendete.

Seit dem Sommersemester 1960 bin ich an der Universität München immatrikuliert.

